

ОТЗЫВ

Официального оппонента на диссертационную работу **Онищенко Александры Дмитриевны** на тему «Учет неопределенностей исходных данных при оценке зависимости доза–эффект на примере воздействия радона», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.01 – радиобиология.

Актуальность темы. Актуальность темы исследования диссертанта обусловлена тем обстоятельством, что радон и продукты его распада, присутствующие в воздухе, воде и почве, являются потенциальными канцерогенами. Приблизительно 45 % общей популяционной дозы от природных источников радиации обусловлено воздействием радона и его продуктов распада. Многочисленные исследования заболеваемости и смертности шахтеров уранового промысла от рака легкого выявили корреляцию между уровнем воздействия радона и его дочерних радионуклидов и возникновением онкологического заболевания легкого. Облучение радоном и дочерними продуктами в жилых помещениях может быть отнесено к диапазону малых доз облучения. Научное сообщество пришло к общему мнению о том, что надежная оценка рисков и эффектов при малых дозах и мощностях доз облучения чрезвычайно затруднена. Причиной возникшей сложности является необходимость проведения продолжительных исследований на очень больших выборках лиц, подвергшихся облучению. Построение соответствующей модели риска на основе радиобиологических данных сталкивается с противоречивостью результатов наблюдений, проведенных в экспериментальных условиях. Направлением выхода из сложившейся ситуации является системный анализ комплекса экспериментальных, радиобиологических, радиационно-эпидемиологических и медико-статистических данных.

Представленная на отзыв диссертация имеет целью определить источники и величины неопределенностей, которые влияют на результаты эпидемиологических исследований. Работа А. Д. Онищенко выполнена на примере исследований зависимости доза–эффект между раком легкого и облучением радона в жилищах. Достижение поставленной цели повышает информативность результатов эпидемиологических исследований и возможность их использования для системного анализа комплексных радиобиологических проблем.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. В качестве первого положения, выносимого на защиту, диссертант представляет решение задачи о критерии представительности

ВХОД № 9
ДАТА 10.01.2018
КОЛ-ВО ЛИСТОВ: 5
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

подгруппы сравнения в исследованиях случай–контроль. Для решения этой задачи использован метод Монте-Карло, включавший генерирование набора отношений шансов и их неопределенностей. Всего использовано 1000 интераций. По каждой интерации рассчитывался угол наклона зависимости доза–эффект. Оказалось, что этот параметр в большей степени зависит от выбора граничной объемной активности (ОА) радона для группы сравнения. Автор диссертации проанализировал вариабельность характеристик зависимости доза–эффект при различных граничных ОА радона и предложил рассматривать отсутствие значимого изменения наклона зависимости при малых вариациях граничной ОА радона в качестве искомого критерия. Установлено, что при ожидаемых параметрах риска при облучении радоном в жилищах его граничная ОА может выбираться на уровне 40 Бк/м³, а в более общем случае – 80 % от среднего геометрического. Показано, что снижение пороговой величины в два-три раза искажает наклон зависимости доза–эффект на 50 %.

Второе защищаемое положение касается одновременного влияния нескольких факторов риска на результаты оценки зависимости доза–эффект. Решение этой задачи также чрезвычайно важно для рассмотрения проблемы зависимости доза–эффект при малых дозах облучения. Часто неправильный подбор контрольной группы значительно искажает результаты эпидемиологического исследования. Автор базирует свой анализ на сопоставлении мультипликативной и аддитивной моделей риска. Как и для обоснования предыдущего положения, автором диссертации проведено моделирование облучения населения радоном и индуцирования рака легкого. В ходе исследования разыграно достаточно большое количество историй – 10⁶, приведших к 10³ случаев рака легкого. Модельная популяция состояла из мужчин и женщин старше 40 лет. Априори предполагалось наличие линейной беспороговой зависимости между риском рака легкого и облучением радоном. Рассмотрены три наиболее популярных способа формирования контрольной группы исследования: популяционный контроль, стандартизация по другим факторам, стандартизация копия–пара. Моделирование большего числа событий показало различие мультипликативной и аддитивной моделей, которые необходимо учитывать при анализе результатов эпидемиологических исследований.

Диссертантом проведена большая работа по комплексному анализу неопределенностей, возникших при оценке экспозиции в эпидемиологических исследованиях. Исследование включало большую экспериментальную работу: проведение и анализ серии длительных измерений ОА радона с использованием радон-монитора в большом числе помещений, проведение эксперимента по определению

экспозиции на работе и дома в представительной группе. Автором рассмотрены погрешности целого ряда методов измерения ОА радона, а также влияние других источников неопределенности оценки экспозиции: неопределенность средств измерения, калибровки, экспозиция от других источников, долговременные вариации ОА радона и неопределенность коэффициента равновесия. Проведенный анализ всего комплекса источников неопределенности позволил автору рассчитать совокупную мультипликативную погрешность оценки индивидуальной экспозиции по ОА радона в эпидемиологическом исследовании, что составило третье защищаемое положение.

Важным этапом работы была коррекция влияния неопределенности оценки экспозиции радиационного фактора при оценке параметров зависимости доза–эффект. При решении данной задачи автор исходил из того, что искаженная оценка экспозиции приводит к отклонению результирующего угла наклона зависимости доза–эффект в сторону меньших значений. Это теоретическое положение доказано для исследований случай–контроль зависимости риска рака легкого от экспозиции по радону. Показано почти трехкратное занижение наклона зависимости при совокупной мультипликативной погрешности оценки индивидуальной экспозиции по ОА радона, продемонстрированной автором. Соискатель сравнил использование метода регрессионной калибровки и метода SIMEX для коррекции влияния неопределенности оценки экспозиции. Сравнение проведено по результатам соответствующих расчетов с использованием модельных сгенерированных данных. Для каждого из методов представлены выявленные достоинства и недостатки.

Научная новизна и достоверность результатов. Новизна исследования, проведенная диссертантом, заключается в том, что впервые проведен комплексный системный анализ источников неопределенности, возникающих при оценке экспозиции в радиационно-эпидемиологическом исследовании. Работа выполнена на примере исследований случай–контроль связи между раком легкого и облучением радоном. Необходимо отметить, что результаты исследования имеют более общее значение для радиационной эпидемиологии и радиобиологии и не ограничиваются областью радиационного воздействия радона.

Полученные в работе результаты и сформулированные выводы в целом полностью соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Обзор литературы, исследование факторов, влияющих на корректность анализа эпидемиологических данных, оценка неопределенностей, влияющих на точность определения экспозиции по АО радона, изучение влияния неопределенности оценки ОА радона на зависимость доза–

